

咖啡酸酯类衍生物的合成及其生物活性研究

李永胜^{1,2}, 田 瑜^{2*}, 郭 鹏², 杨桂秋¹, 许旭东^{2*}

1. 沈阳化工大学制药与生物工程学院, 辽宁 沈阳 110142

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

摘要: **目的** 设计并合成天然产物咖啡酸的酯类衍生物, 并对其体外抗脂质代谢紊乱活性的研究。**方法** 以咖啡酸为原料, 通过2条反应路线制得目标化合物, 利用HepG2细胞株评价该类化合物的调血脂活性。**结果** 设计并合成10个咖啡酸酯类衍生物C1~C10, 均经波谱技术确证结构。药理结果表明, 10个化合物对HepG2细胞呈现不同程度的调血脂活性, 其中衍生物C3和C5的调血脂活性明显优于先导物咖啡酸和阳性药辛伐他汀。**结论** 化合物C5为未见文献报道的咖啡酸类新化合物, 初步总结了咖啡酸酯类衍生物调血脂活性方面的构效关系。

关键词: 咖啡酸; 酯类衍生物; 调血脂活性; HepG2细胞株; 构效关系

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)24-3538-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.24.007

Synthesis of caffeic acid ester derivatives and their bioactivities

LI Yong-sheng^{1,2}, TIAN Yu², GUO Peng², YANG Gui-qiu¹, XU Xu-dong²

1. College of Pharmaceutical and Biological Engineering, Shenyang University of Chemical Engineering, Shenyang 110142, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: Objective To design and synthesise the natural products caffeic acid ester derivatives, and to study the lipid metabolic disturbance regulation activity of the derivatives. **Methods** Applying caffeic acid as material, the target compounds were prepared by two routes and evaluated for antihyperlipidemic effects in HepG2 cells. **Results** Ten caffeic acid ester derivatives were synthesized, and compound C5 has not yet been reported. The structures of the target compounds were identified by spectrum. Pharmacological results showed that eight derivatives had potency of lipid-regulating in different levels. In particular, compounds C3 and C5 showed significant lipid-regulating effects compared to the lead compound caffeic acid and positive drug Simvastatin. **Conclusion** Compound C5 is a new caffeic acid ester derivative. The primary structure-activity relationships are discussed in this article.

Key words: caffeic acid; ester derivatives; lipid-regulating activities; HepG2 cells line; structure-activity relationships

咖啡酸(caffeic acid, CA)化学名为3,4-二羟基肉桂酸,是一种天然存在的酚酸类化合物,广泛分布于植物界中,如水果、谷物、咖啡、蔬菜等^[1-2],近年来得到了广泛的关注和研究,并逐步应用在食品、医药及化妆品等领域中。咖啡酸作为一种天然抗氧化剂,不仅可以影响多种食物的稳定性和营养价值,还具有多方面的生物活性,如心血管保护作用、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等活性^[3-6]。咖啡酸的许多天然或人工合成的衍生物也具有与咖啡酸类似的

药理作用。如绿原酸(chlorogenic acid)及咖啡酸苯乙酯(CAPE)等是植物中主要的木脂素成分,并能作为多酚氧化酶的底物,具有抗氧化活性。CAPE提自蜂胶,属酚类物质,为咖啡酸的天然酯类衍生物,近来研究发现其具有与咖啡酸类似甚至更强的抗炎、抗氧化、免疫调节等生物活性^[7-8]。

近年来在调节脂质代谢紊乱疾病的预防及治疗中,传统中草药的应用份额越来越重,研究学者们对中草药活性成分的研究也越来越深入。民族药

收稿日期: 2014-09-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81302656)

作者简介: 李永胜(1986—),男,天津人,在读硕士研究生。

*通信作者 田 瑜(1983—),女,辽宁大连人,博士,助理研究员,主要从事天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: ytian@implad.ac.cn

许旭东(1968—),男,北京市人,博士,研究员,博士生导师,主要从事中药及天然药物研究与开发研究。E-mail: xdxu@implad.ac.cn

露兜筋为海南当地用于治疗高脂血症且临床疗效显著的藥物，本课题组在前期研究中发现，露兜筋中含有的天然产物咖啡酸同样具有较好的调血脂作用，但其作用机制、构效关系的深入阐述仍不明确。鉴于天然产物结构改造是开发新药的重要途径，且目前咖啡酸酯类衍生物的调脂活性仍未被报道，因此本实验设计合成了一系列咖啡酸酯类衍生物 **C1~10**，其中化合物 **C5** 为未见文献报道的咖啡酸类新化合物；并采用 HepG2 为测试细胞株首次对这些衍生物进行体外抗脂质代谢紊乱活性评价^[9]，并初步探讨其构效关系，以期为进一步发现调脂活性良好的化合物，为中药新药的研究与开发奠定实验基础。

1 仪器与试剂

艾卡 (IKAOR) C-MAG HS 7 型磁力搅拌器，艾卡 (IKAOR) RV10 basic 型旋转蒸发仪，梅特勒-托利多 (METTLER TOLEDO AL104) 电子天平，Bruker Avance III 600 型核磁共振波谱仪，赛默飞世尔 (ThermoFisher) LTQ-Obitrap XL 液质联用仪，IR 谱采用 Analect RFX—65A 型红外光谱仪测定 (KBr 压片法)，BYLABUV—III 紫外灯 (北京炳洋科技有限公司)。柱色谱用硅胶及薄层色谱用硅胶 G、H、GF254 和柱色谱用硅胶 (青岛海洋化工有限公司)，常规试剂市售分析纯和化学纯。

人肝癌细胞 (HepG2 细胞) 由中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所药理毒理研究

中心提供。

2 方法

2.1 目标化合物的设计

咖啡酸的极性较大，体内代谢很快。鉴于 CAPE 具有较好的生物活性，设计将咖啡酸的羧基与不同的醇酯化，得到一系列咖啡酸酯类衍生物。在考察咖啡酸结构中的羧基是否为其调脂活性必需基团的同时，希望得到调脂活性优于先导化合物咖啡酸的自然产物衍生物^[10-11]。

所设计目标化合物是图 1 中的化合物 **C1~5** 和化合物 **C6~10**。其中取代基 R_1 分别为苄基 (化合物 **C1**)、苄乙基 (化合物 **C2**)、正辛基 (化合物 **C3**)、异丁基 (化合物 **C4**)、顺-3-己烯基 (化合物 **C5**)；取代基 R_2 分别正丁基 (化合物 **C6**)、甲基 (化合物 **C7**)、乙基 (化合物 **C8**)、正丙基 (化合物 **C9**)、异丙基 (化合物 **C10**)。

2.2 合成线路的设计

本实验对咖啡酸酯类衍生物的合成采用两种方法，见图 1。通过将咖啡酸的羧基酰氯化，在缚酸剂三乙胺的作用下与各种醇进行酰化反应得到化合物 **C1~5**；通过浓硫酸做脱水剂，催化咖啡酸与各种低沸点醇进行酯化反应得到化合物 **C6~10**。

2.3 合成方法

2.3.1 咖啡酸衍生物 C1~5 的合成 参考文献的合成方法^[11]，于 100 mL 的圆底烧瓶中准确称取 1.0 g (5.5 mmol) 咖啡酸，加入 30 mL 二氧六环溶解。

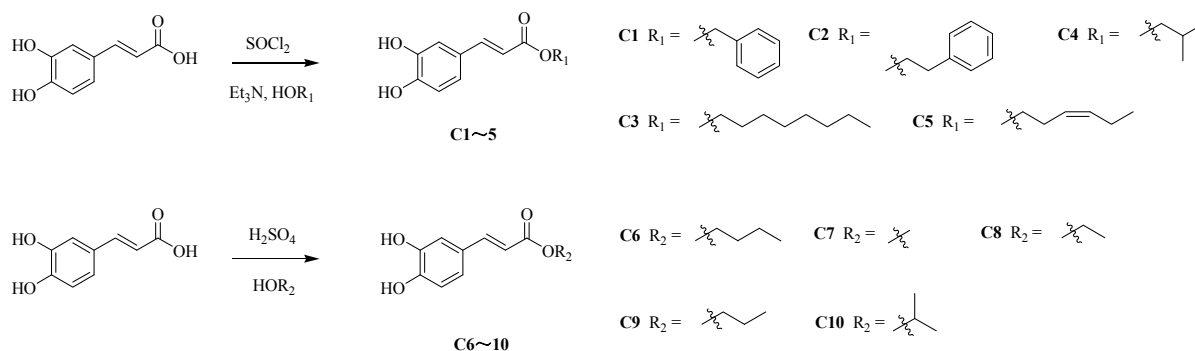


图 1 咖啡酸衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of caffeic acid ester derivatives

冰浴下缓慢滴加 4.0 mL (55.5 mmol) 的 SOCl_2 ，并于油浴中回流反应 2 h。随后将各种醇 55.5 mmol 缓慢滴加入反应液中继续回流反应，直到 TCL 监测反应结束。减压蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化，得到咖啡酸衍生物 **C1~5**。

2.3.2 咖啡酸衍生物 C6~10 的合成 参考文献的

合成方法^[12]，于 50 mL 的圆底烧瓶中准确称取 0.5 g (2.8 mmol) 咖啡酸，加入 20 mL 各种脂肪醇。于冰浴下缓慢滴加 0.5 mL 的浓 H_2SO_4 (96%)，并于油浴中回流反应，直到 TCL 监测反应结束。反应完全后冷却至室温，用 100 mL 醋酸乙酯稀释，5% NaHCO_3 洗至中性，有机层用无水 Na_2SO_4 干燥。减

压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到咖啡酸衍生物 **C6~10**。

2.4 细胞学实验方法^[12]

人肝癌 HepG2 细胞系采用含 10%胎牛血清和青霉素/链霉素 (100 $\mu\text{g/mL}$) 的 DMEM 培养基, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养。细胞长至培养皿 70%~80%时, 使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 油酸和棕榈酸混合液刺激细胞 12 h, 制成脂质堆积模型; 随后给予不同的咖啡酸衍生物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 以及同等浓度的咖啡酸和辛伐他汀 (阳性对照), 外加一个空白组对照, 均孵育 6 h。实验结束后使用油红 O 染色, 通过分光光度计在 358 nm 下测定吸光度 (A) 值, 观察咖啡酸酯类化合物中具有抑制脂质堆积的有效化合物。每个实验均重复 3 次。

3 结果与讨论

3.1 化合物实验数据

化合物 **C1**: 淡黄色粉末。收率 35.2%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 467, 3 325, 3 210, 1 689, 1 685, 1 636, 1 601, 1 278, 1 185; HR-MS m/z : 269.081 0; calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 269.081 4。¹H-NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.58 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.40~7.35 (4H, m, Ph-H-2', 3', 5', 6'), 7.33~7.32 (1H, m, Ph-H-4'), 7.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.95 (1H, dd, $J = 2.0, 16.1$ Hz, H-5), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-6), 6.30 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8), 5.21 (2H, s, H-7'); ¹³C-NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.0 (C-9), 149.6 (C-4), 147.2 (C-7), 146.8 (C-3), 137.9 (C-1'), 129.5 (Ph-C-5', 6'), 129.2 (Ph-C-2', 3'), 129.1 (Ph-C-4'), 127.7 (C-1), 123.0 (C-6), 116.5 (C-8), 115.2 (C-5), 115.0 (C-2), 67.2 (C-7')。

化合物 **C2**: 淡黄色粉末, 收率 33.6%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 481, 3 326, 3 309, 1 685, 1 682, 1 636, 1 602, 1 280, 1 182; HR-MS m/z : 283.096 6, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 283.097 0。¹H-NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.51 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.31~7.26 (4H, m, Ph-H-2', 3', 5', 6'), 7.22~7.20 (1H, m, Ph-H-4'), 7.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.93 (1H, dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, H-5), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6), 6.22 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H-8), 4.36 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-8'), 2.99 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, H-9'); ¹³C-NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.2 (C-9), 149.6 (C-4), 147.0 (C-7), 146.8 (C-3), 139.4 (C-1'), 130.0 (Ph-C-5', 6'), 129.5 (Ph-C-2', 3'), 127.7 (C-1), 127.5 (Ph-C-4'),

123.0 (C-6), 116.5 (C-8), 115.2 (C-5), 115.1 (C-2), 66.1 (C-8'), 36.2 (C-7')。

化合物 **C3**: 淡黄色粉末, 收率 67.1%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 490, 3 316, 2 919, 1 683, 1 685, 1 606, 1 442, 1 283, 1 178; HR-MS m/z : 291.159 0; calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 291.159 6。¹H-NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.53 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-7), 7.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.94 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz, H-5), 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-6), 6.25 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 4.16 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, H-8'), 1.72~1.67 (2H, m, H-7'), 1.42~1.29 (10H, m, H-2'~6'), 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-1'); ¹³C-NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.4 (C-9), 149.6 (C-4), 146.8 (C-3), 146.7 (C-7), 127.8 (C-1), 122.9 (C-6), 116.5 (C-8), 115.3 (C-5), 115.1 (C-2), 65.6 (C-8'), 32.9 (C-7'), 30.3 (C-6'), 30.3 (C-5'), 29.9 (C-4'), 27.1 (C-3'), 23.7 (C-2'), 14.4 (C-1')。

化合物 **C4**: 淡黄色粉末, 收率 64.2%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 467, 3 083, 2 961, 1 667, 1 605, 1 442, 1 283, 1 186; HR-MS m/z : 235.096 9, calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 235.097 0。¹H-NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.95 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz, H-5), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.26 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 3.98 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, H-4'), 2.02~1.95 (1H, m, H-3'), 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, H-1', 2'); ¹³C-NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.4 (C-9), 149.5 (C-4), 146.8 (C-3), 146.8 (C-7), 127.8 (C-1), 122.9 (C-6), 116.5 (C-8), 115.2 (C-5), 115.2 (C-2), 71.6 (C-4'), 29.1 (C-3'), 19.4 (C-1', 2')。

化合物 **C5**: 淡黄色粉末, 收率 66.8%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 437, 3 198, 2 934, 1 659, 1 654, 1 306, 1 283, 1 214; HR-MS m/z : 261.112 2, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 261.112 7。¹H-NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.53 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.03 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.93 (1H, dd, $J = 2.1, 8.0$ Hz, H-5), 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-6), 6.24 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-8), 5.54~5.50 (1H, m, H-4'), 5.39~5.35 (1H, m, H-3'), 4.15 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-6'), 2.46~2.42 (2H, m, H-5'), 2.12~2.07 (2H, m, H-2'), 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, H-1'); ¹³C-NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.3 (C-9), 149.5 (C-4), 146.8 (C-7), 146.8 (C-3), 135.4 (C-3'), 127.7 (C-1), 125.1 (C-4'),

122.9 (C-6), 116.5 (C-8), 115.2 (C-5), 115.1 (C-2), 73.7 (C-6'), 65.0 (C-5'), 27.8 (C-2'), 14.6 (C-1')。

化合物 **C6**: 淡黄色粉末, 收率 79.0%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 485, 3 342, 2 955, 1 683, 1 603, 1 279, 1 184; HR-MS m/z : 235.096 6, calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 235.097 0。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.52 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.03 (1H, s, H-2), 6.93 (1H, m, H-5), 6.77 (1H, m, H-6), 6.24 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 4.16 (2H, m, H-4'), 1.67 (2H, m, H-3'), 1.43 (2H, m, H-2'), 0.97 (3H, m, H-1'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.4 (C-9), 149.5 (C-4), 146.8 (C-3), 146.7 (C-7), 127.7 (C-1), 122.9 (C-6), 116.5 (C-8), 115.2 (C-5), 115.1 (C-2), 65.3 (C-4'), 31.9 (C-3'), 20.2 (C-2'), 14.0 (C-1')。

化合物 **C7**: 淡黄色粉末。收率 90.8%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 492, 3 309, 2 956, 1 681, 1 603, 1 278, 1 178; HR-MS m/z : 193.050 2, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 193.050 1。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-7), 7.03 (1H, m, H-2), 6.92 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-5), 6.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-6), 6.24 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8), 3.73 (3H, s, H-1'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.7 (C-9), 149.5 (C-4), 146.9 (C-7), 146.7 (C-3), 127.7 (C-1), 122.9 (C-6), 116.5 (C-8), 115.2 (C-5), 114.8 (C-2), 52.0 (C-1')。

化合物 **C8**: 淡黄色粉末, 收率 89.6%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 454, 1 661, 1 605, 1 443, 1 283; HR-MS m/z : 267.065 7, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 207.065 7。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.52 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7), 7.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2), 6.92 (1H, dd, $J = 1.8, 7.7$ Hz, H-5), 6.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6), 6.23 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-8), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H-2'), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-1'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.3 (C-9), 149.3 (C-4), 146.6 (C-7), 146.6 (C-3), 127.7 (C-1), 122.8 (C-6), 116.5 (C-8), 115.3 (C-5), 115.1 (C-2), 61.4 (C-2'), 14.5 (C-1')。

化合物 **C9**: 淡黄色粉末。收率 95.0%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 461, 2 969, 1 665, 1 605, 1 443, 1 280, 1 185; HR-MS m/z : 221.081 2, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 221.081 4。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-7), 7.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.92 (1H, dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, H-5), 6.78

(1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-6), 6.23 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8), 4.08 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, H-3'), 1.70~1.64 (2H, m, H-2'), 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-1'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.3 (C-9), 149.3 (C-4), 146.6 (C-7), 146.6 (C-3), 127.7 (C-1), 122.8 (C-6), 116.4 (C-8), 115.2 (C-5), 115.1 (C-2), 67.0 (C-3'), 23.0 (C-2'), 10.7 (C-1')。

化合物 **C10**: 淡黄色粉末, 收率 71.5%。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 467, 3 313, 2 934, 1 680, 1 601, 1 278, 1 189; HR-MS m/z : 221.081 3, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 221.081 4。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.51 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 6.91 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, H-5), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6), 6.21 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 5.06~5.02 (1H, m, H-3'), 1.26~1.25 (6H, m, H-1', 2'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 168.8 (C-9), 149.2 (C-4), 146.5 (C-3), 146.4 (C-7), 127.7 (C-1), 122.8 (C-6), 116.4 (C-8), 115.7 (C-5), 115.1 (C-2), 68.9 (C-3'), 22.1 (C-1', 2')。

3.2 细胞学实验结果

以原型化合物咖啡酸和调脂药物辛伐他汀为阳性对照, 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度下, 通过细胞学实验考察了衍生物 **C1~10** 对 HepG2 细胞脂质代谢紊乱的抑制作用。具体结果见图 2。

3.3 构效关系总结

药理实验结果表明, 10 个咖啡酸酯类衍生物均呈现出不同程度的调脂活性, 其中化合物 **C3** 和 **C5**

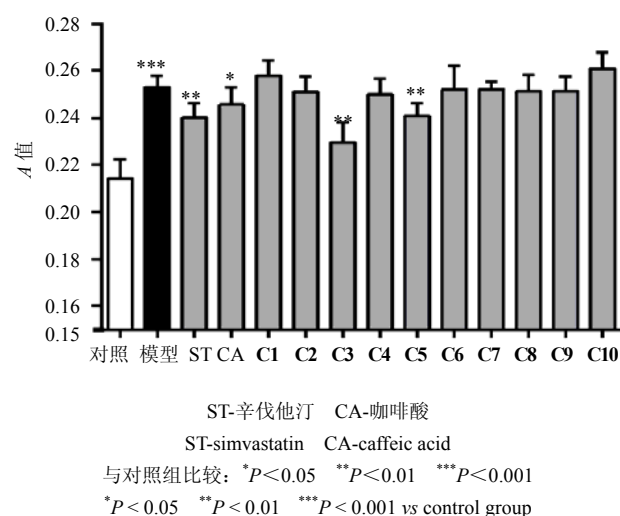


图2 咖啡酸衍生物的调血脂活性筛选结果

Fig. 2 Screening results for Lipid-regulating activity of caffeic acid derivatives

均优于原型化合物咖啡酸和阳性对照辛伐他汀。初步的构效关系研究表明: 1) 咖啡酸发挥调脂活性, 结构中的羧基并非为结构必需基团; 2) 本实验中将羧基与八个碳的脂肪醇酯化后, 调脂活性最好, 如化合物 **C3**。而结构较短的脂肪烃和连有芳基的脂肪烃活性则一般, 如化合物 **C1~2** 及 **C6~10**, 说明长脂肪链的引入可能有助于增加调血脂活性; 3) 化合物 **C5** 表现出较好的活性, 且为未见文献报道的化合物, 具有深入研究的价值。

参考文献

- [1] Yang S Y, Hong C O, Lee G, *et al.* The hepatoprotection of caffeic acid and rosmarinic acid, major compounds of *erilla frutescens*, against t-BHP-induced oxidative liver damage [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55: 92-99.
- [2] 刘伟, 韩立亚, 毕艳兰. 咖啡酸衍生物的合成研究进展 [J]. 河南工业大学学报, 2014, 35(3): 98-104.
- [3] Lafay S, Gueux E, Rayssiguier Y, *et al.* Caffeic acid inhibits oxidative stress and reduces hypercholesterolemia induced by iron overload in rats [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2005, 75(2): 119-125.
- [4] Cárdenas M, Marder M, Blank V C, *et al.* Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(9): 2966-2971.
- [5] Gülçin İ. Antioxidant activity of caffeic acid (3, 4-dihydroxycinnamic acid) [J]. *Toxicology*, 2006, 217(2): 213-220.
- [6] Prasad N R, Jeyanthimala K, Ramachandran S. Caffeic acid modulates ultraviolet radiation-B induced oxidative damage in human blood lymphocytes [J]. *Jphotochem Photobiol B*, 2009, 95(3): 196-203.
- [7] Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, *et al.* Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid henethyl ester isolated from *ropolis* [J]. *Experientia*, 1988, 44(3): 230-232.
- [8] Marquez N, Sancho R, Macho A, *et al.* Caffeic acid henethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-κB transcription factors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(3): 993-1001.
- [9] Zhang X, Wu C M, Wu H F, *et al.* Anti-hyperlipidemic Effects and potential mechanisms of action of the caffeoylquinic acid-rich *Andalus tectorius* fruit extract in hamsters fed a high fat-diet [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61922.
- [10] Uwai K, Osanai Y, Imaizumi T, *et al.* Inhibitory effect of the alkyl side chain of caffeic acid analogues on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW264. 7 macrophages [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(16): 7795-7803.
- [11] Sanderson J T, Clabault H, Patton C, *et al.* Antiproliferative, antiandrogenic and cytotoxic effects of novel caffeic acid derivatives in LNCaP human androgen-dependent prostate cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 21(22): 7182-7193.
- [12] Li Y, Wu C M, Liu D, *et al.* Chartarolactams A-P, Phenylspirodrimanes from the sponge-associated fungus *stachybotrys chartarum* with antihyperlipidemic activities [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(1): 138-147.